

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

Ivana Miljević

UKLANJANJE DIKLOFENAKA S H_2SO_4 -FUNKCIONALIZIRANIM
AKTIVNIM UGLJENOM OD LJUSKE ORAHA

DIPLOMSKI RAD

Osijek, srpanj 2019.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek

Zavod za primijenjenu kemiju i ekologiju

Katedra za kemiju i ekologiju

Franje Kuhača 20, 31000 Osijek, Hrvatska

Diplomski sveučilišni studij Prehrambeno inženjerstvo

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti

Znanstveno polje: Prehrambena tehnologija

Nastavni predmet: Tehnologija vode i obrada otpadnih voda

Tema rada je prihvaćena na VII. redovitoj sjednici Fakultetskog vijeća Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek u akademskoj godini 2018./2019. održanoj 25. travnja 2019.

Mentor: dr. sc. *Marija Stjepanović, znan. sur.*

Uklanjanje diklofenaka s H_2SO_4 -funkcionaliziranim aktivnim ugljenom od ljuske oraha

Ivana Miljević, 0113136536

Sažetak:

Otpadne vode mogu sadržavati određene koncentracije farmaceutika. Iako su uglavnom prisutni u niskim koncentracijama, kontinuiran unos u okolinu predstavlja opasnost zbog njihovog toksičnog učinka. Stoga je neophodno farmaceutike detektirati i učinkovito ukloniti iz okoliša. Pri uklanjanju farmaceutika, adsorpcija na aktivni ugljen kao adsorbensom pokazala je visoku učinkovitost. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati utjecaj mase adsorbensa, pH vrijednosti modelne otopine diklofenaka, temperature i vremena adsorpcije na postotak uklanjanja diklofenaka. Serije adsorpcijskih eksperimenata su provedene s ciljem ispitivanja utjecaja početne koncentracije diklofenaka (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 i 100 mg/L), pH (2-9), koncentracija adsorbensa (0,04-16 g/L) te vremena adsorpcije (1-360 min) na uklanjanje diklofenaka pri 25, 35 i 45 °C. Najveći postotak uklanjanja diklofenaka bio je 94% pri čemu je adsorpcijski kapacitet iznosio 24 mg/g. Dobiveni podaci obrađeni su linearnim matematičkim modelima Langmuirove i Freundlichove adsorpcijske izoterme. Izračunati podaci pokazuju bolje slaganje s Freundlichovim adsorpcijskim pri čemu vrijednost $n < 1$ ukazuje da se radi o kemisorpciji. S ciljem opisivanja mehanizama adsorpcije ispitani su i kinetički modeli pri čemu je kinetički model pseudo-drugog reda najbolje opisao brzinu adsorpcije. Aktivni ugljen od ljuske oraha pokazao se kao učinkovit adsorbens pri uklanjanju diklofenaka.

Ključne riječi: adsorpcija, diklofenak, aktivni ugljen

Rad sadrži: 45 stranica
11 slika
2 tablice
0 priloga
62 literaturnu referencu

Jezik izvornika: Hrvatski

Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranu diplomskog rada i diplomskog ispita:

- | | |
|--|---------------|
| 1. izv. prof. dr. sc. <i>Mirna Habuda-Stanić</i> | predsjednik |
| 2. dr. sc. <i>Marija Stjepanović, znan. sur.</i> | član-mentor |
| 3. izv. prof. dr. sc. <i>Natalija Velić</i> | član |
| 4. dr. sc. <i>Ivana Tomac</i> | zamjena člana |

Datum obrane: 12. srpnja 2019.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

University Josip Juraj Strossmayer in Osijek
Faculty of Food Technology Osijek
Department of Applied Chemistry and Ecology
Subdepartment of Chemistry and Ecology
Franje Kuhača 20, HR-31000 Osijek, Croatia

Graduate program Food engineering

Scientific area: Biotechnical sciences

Scientific field: Food technology

Course title: Technology of water and wastewater treatment

Thesis subject was approved by the Faculty of Food Technology Osijek Council at its session no. VII held on April 25, 2019.

Mentor: *Marija Stjepanović*, PhD

Diclofenac Removal by H₂SO₄ –Activated Carbon Produced from Walnut Shells

Ivana Miljević, 0113136536

Summary:

Wastewaters may contain certain concentrations of different pharmaceuticals. Although they are present in low concentrations, continuous exposure to the environment poses a risk to their toxic effects. Therefore, it is necessary to detect and effectively remove pharmaceuticals from the environment. When removing pharmaceuticals, adsorption onto activated carbon as an adsorbent showed high efficiency. The aim of this study was to investigate the influence of the adsorbent mass, pH value of the model solution, temperature and time of adsorption on the percentage removal of diclofenac. The series of adsorption experiments were carried out to investigate the initial concentration of diclofenac (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 and 100 mg/L), pH (2-9), adsorbent concentration (0.04 -16 g/L) and adsorption time (1-360 min) to remove diclofenac at 25, 35 and 45 °C. The highest percentage of diclofenac removal was 94%, with an adsorption capacity of 24 mg/g. The obtained data were fitted with linear mathematical models of Langmuir and Freundlich adsorption isotherms. The calculated data showed a better correlation with Freundlich adsorption isotherm, with the value $n < 1$, which indicates that it is a chemisorption process. In order to describe adsorption mechanisms, kinetic models were also calculated. The pseudo-second order fits well to the experimental data. Activated carbon from walnut shells proved to be an effective adsorbent for diclofenac removal.

Key words: adsorption, diclofenac, activated carbon

Thesis contains: 45 pages
11 figures
2 tables
0 supplements
62 references

Original in: Croatian

Defense committee:

- | | |
|--|--------------|
| 1. <i>Mirna Habuda-Stanić</i> , PhD, associate prof. | chair person |
| 2. <i>Marija Stjepanović</i> , PhD | supervisor |
| 3. <i>Natalija Velić</i> , PhD, associate prof. | member |
| 4. <i>Ivana Tomac</i> , PhD, PhD | stand-in |

Defense date: July 12, 2019

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of the Faculty of Food Technology Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

Od srca se zahvaljujem svojoj mentorici dr. sc. Mariji Stjepanović na podršci i velikoj pomoći prilikom izrade diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji, posebno mome tati Ivici kojeg sam na dan upisa Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek učinila iznimno ponosnim. Nažalost tata je moje putovanje do ovog dana pratio s drugog mjesta, ali uvijek sam osjetila njegovu prisutnost i zbog toga sam i uspjela ispisati ove stranice. Naravno, velika zahvala ide ostatku moje obitelji, mojoj mami Miri, sestri Eni i bratu Luki koji su mi uvijek pružali podršku i ljubav.

Hvala mom zaručniku Mihaelu koji me svojim osmijehom, iznenađenjima i bezuvjetnom podrškom i ljubavi dopratio do kraja studija.

Hvala prijateljicama i ostatku obitelji koji su pratili moje dane školovanja.

Dragi moji, svima od srca veliko hvala! Bez vaše podrške i ljubavi ovo bi bilo neostvarivo. Ovaj rad je posvećen Vama!

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	4
2.1. Farmaceutici	5
2.1.1. Farmaceutici u okolišu.....	5
2.1.2. Diklofenak.....	6
2.1.2.1. Primjena i dostupnost diklofenaka.....	7
2.1.2.2. Mehanizam djelovanja diklofenaka	8
2.1.2.3. Metabolizam diklofenaka	8
2.1.2.4. Pojavnost diklofenaka u okolišu.....	9
2.1.2.5. Ekotoksičnost diklofenaka.....	10
2.1.2.6. Metode uklanjanja diklofenaka iz vode	11
2.2. Metode određivanja farmaceutika u vodi.....	11
2.3. Postupci razgradnje i uklanjanja farmaceutika.....	12
2.3.1. Biološka razgradnja farmaceutika	12
2.3.2. Hidroliza farmaceutika	12
2.3.3. Fotolitička razgradnja farmaceutika.....	12
2.3.4. Adsorpcija farmaceutika.....	13
2.3.4.1. Adsorpcijska ravnoteža	14
2.3.4.1. Adsorpcijska kinetika.....	15
2.4. Primjena različitih materijala za uklanjanje farmaceutika adsorpcijom.....	16
3. EKSPERIMENTALNI DIO	18
3.1. Zadatak.....	19
3.2. Materijali i metode.....	19
3.2.1. Adsorbens i adsorbat	19
3.2.2. Instrumenti.....	20
3.2.3. Priprava modelnih otopina diklofenaka	21
3.2.4. Šaržni adsorpcijski eksperimenti	21
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	23
4.1 Utjecaj mase adsorbensa na postotak uklanjanja diklofenaka iz modelnih otopina adsorpcijom na aktivni ugljen od ljuske oraha.....	24
4.2. Utjecaj pH vrijednosti otopine na uklanjanje diklofenaka aktivnim ugljenom od ljuske oraha	26
4.3. Utjecaj vremena adsorpcije na postotak uklanjanja diklofenaka iz modelnih otopina adsorpcijom na aktivni ugljen od ljuske oraha.....	28
4.4. Utjecaj temperature na postotak uklanjanja diklofenaka iz modelnih otopina.....	30

4.5. Određivanje mehanizma adsorpcije diklofenaka na aktivni ugljen od ljuske oraha adsorpcijskim izotermama	32
4.6. Određivanje mehanizma adsorpcije diklofenaka na aktivni ugljen od ljuske oraha kinetičkim modelima	35
5. ZAKLJUČCI	37
6. LITERATURA.....	39

1. UVOD

Čovjekove dnevne potrebe su mnogobrojne i različite, a nakon hrane i vode lijekovi zauzimaju prvo mjesto po važnosti. U svijetu se koristi 1200 do 3000 farmaceutskih komponenti koje posjeduju različitu kemijsku strukturu (Mohamad, 2010.). Farmaceutici su spojevi koji se koriste za liječenje i prevenciju bolesti ljudi i životinja, a u veterinarskoj medicini koriste se i kao promotori rasta (Periša i Babić, 2016.). Problem nastaje zbog nekontrolirane emisije farmaceutika u okoliš (Mohamad, 2010.). Farmaceutici u okoliš mogu dospjeti na više načina kao što su: neadekvatnim odlaganjem neupotrijebljenih farmaceutika ili onih kojima je istekao rok trajanja, putem izlučevina, upotrebom kao dodatka prehrani u akvakulturi. Međutim, ukoliko farmaceutici nisu dobro uklonjeni u postrojenjima za obradu otpadnih voda ona predstavljaju najveći izvor farmaceutika u okolišu. Bez obzira na niske koncentracije, kontinuiran unos farmaceutika u okoliš može dovesti do negativnih i dugoročnih utjecaja na kopnene i vodene organizme. Među najbitnijim štetnim učincima farmaceutika su: fototoksičnost, bioakumulacija, endokrine disrupcije, aditivni ili sinergistički učinak složene smjese tvari, razvoj bakterijske aktivnosti te genotoksičnost (Mohamad, 2010.). Na takozvanoj „listi promatranja“ Okvirne direktive o vodama EU-a, nalaze se tri farmaceutika: etinil-estradiol, β -estradiol i diklofenak te još neka zagađivala (Periša i Babić, 2016.). Farmaceutici u okolišu imaju sklonost sorpcije na tlo i sediment, a isto tako imaju i sklonost prema procesima razgradnje koji mogu biti biotički i abiotički. Navedeni procesi rezultiraju smanjenjem koncentracije farmaceutika, ali postoji i mogućnost nastanka stabilnijih i toksičnijih produkata od početne molekule farmaceutika. Određivanje farmaceutika u vodi otežavaju vrlo niske koncentracije samog farmaceutika, a i kompleksnost uzorka. Pri određivanju farmaceutika primjenjuju se tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (HPLC) i plinska kromatografija (GC) spojene sa spektrometrijom masa (Periša i Babić, 2016.). Zbog navedenih toksičnih učinaka farmaceutika prisutnih u okolišu mora se težiti njihovom uklanjanju. Mnoge metode pokazale su se učinkovitima samo u određenim eksperimentalnim uvjetima (de Franco i sur., 2018.). Adsorpcija je metoda koja zbog niske potrošnje energije, blagih procesnih uvjeta te izostanka nusproizvoda u sustavu može biti korištena za uklanjanje diklofenaka (de Andrade i sur., 2018.). Ova metoda podrazumijeva prijenos i akumulaciju adsorptivnih molekula iz tekuće faze u međupovršinski sloj i može uključivati fizikalne i kemijske interakcije (Grassi i sur., 2012.). Kao adsorbens se najviše koristi aktivni ugljen, međutim, njegova upotreba uključuje i visoku cijenu pa se danas sve više istražuju jeftiniji adsorbensi koji bi zamijenili

konvencionalne adsorbense visoke cijene kao što su primjerice gline, čađ, nusproizvodi poljoprivredne i prehrambene industrije i kitozan (de Andrade i sur., 2018.).

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Farmaceutici

Farmaceutici su spojevi koji se primjenjuju za liječenje ili prevenciju bolesti kako ljudi tako i životinja, a u veterinarskoj medicini i kao promotori rasta (Periša i Babić, 2016.).

Ljudi farmaceutike koriste kako bi izvukli korist za zdravlje, ali nažalost ne obraćaju pažnju na posljedice nekontrolirane emisije farmaceutika u okoliš. Razumijevanje podrijetla farmaceutika nužno je za razvijanje učinkovitih mjera za smanjenje onečišćenja. Najveći izvor farmaceutika u okoliš predstavljaju postrojenja za obradu otpadnih voda koja primaju spojeve farmaceutika s različitih mjesta uključujući domove, bolnice i klinike (Mohamad, 2010.). Farmaceutici u okoliš mogu dospjeti i nepropisnim odlaganjem farmaceutika kojima je istekao rok trajanja te neiskorištenih farmaceutika, a unos u okoliš moguć je i putem izlučevina i upotrebom u akvakulturi (Le-Minh i sur., 2010.; Suarez i sur., 2008.).

2.1.1. Farmaceutici u okolišu

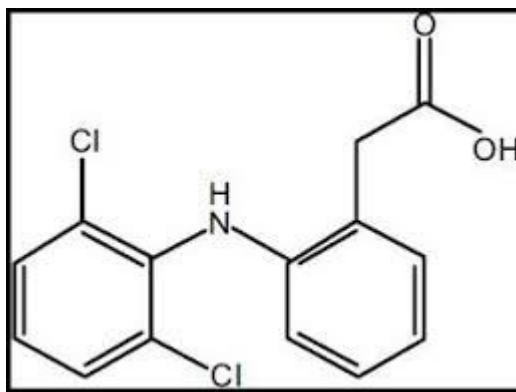
Farmaceutici su osmišljeni tako da u ljudskom organizmu opstaju dovoljno dugo kako bi izvršili svoj terapijski učinak, pa je za očekivati da u vodenom okruženju pod okolišnim uvjetima mogu opstati specifičan vremenski period. Međutim, posljedice prisutnosti farmaceutika u vodenom okolišu nisu potpuno poznate. Ne smije se zaboraviti da su to biološki aktivne tvari koje su napravljene za živi organizam te zbog toga predstavljaju opasnost za ekosustav. Do danas su prijavljeni brojni štetni učinci farmaceutika, a najbitniji su: fototoksičnost, bioakumulacija, endokrina disrupcija, aditivni ili sinergistički učinak složene smjese tvari, razvoj bakterijske otpornosti na antibiotike te genotoksičnost (Mohamad, 2010.).

Kako bi mogli procijeniti ponašanje farmaceutika u okolišu, a isto tako i njihovu sudbinu, moramo znati njihova fizikalno-kemijska svojstva. Koeficijent razdiobe (K_d), koeficijent razdiobe oktanol/voda (K_{ov}), konstanta ionizacije (K_k) i koeficijent sorpcije na organski ugljik (K_{oc}) su fizikalno-kemijska svojstva odgovorna za sorpciju farmaceutika na tlo i sediment te sklonost biotičkim i abiotičkim procesima razgradnje (Mutavdžić-Pavlović i sur., 2014.) U biotičke procese ubrajamo razgradnju farmaceutika gljivicama i bakterijama, dok abiotičkim procesima pripadaju fotoliza i hidroliza. Zbog procesa razgradnje dolazi do smanjenja koncentracije početne molekule farmaceutika i nastanka novih spojeva, tj. razgradnih i transformacijskih produkata. Međutim, do smanjenja koncentracije farmaceutika ne vodi

nužno samo proces razgradnje, moguća je i sorpcija farmaceutika na čestice tla, sedimenta ili na suspendirane čestice prisutne u vodenoj fazi (Kummerer, 2009b.) Pod pojmom razgradnje podrazumijeva se cijepanje početne molekule farmaceutika te nastanak spojeva drugačije molekulske mase, dok transformacijom dolazi do promjena u strukturi početne molekule, a molekulska masa ostaje nepromijenjena. Produkti razgradnje mogu biti toksičniji od početne molekule farmaceutika (Periša i Babić, 2016.). Povećana upotreba lijekova omogućila je njihovo raspršivanje u okolini, a kao rezultat otkriveno je 80 farmaceutika različitih terapijskih klasa kao što su humani i veterinarski lijekovi, analgetici, regulatori lipida, kontraceptivi, antidepresivi, antipiretici, antiepileptici, protuupalni lijekovi, dijagnostici, bronholitici, sintetski steroidni hormoni, sredstva za smirenje i neki od njihovih srodnih metabolita u različitim državama uključujući Australiju, Kinu, Kanadu, Brazil, Grčku, Japan, Pakistan, Finsku, Njemačku, Nizozemsku, Španjolsku, Švicarsku, Francusku, Sloveniju, Švedsku, Italiju, Sjedinjene Američke Države (SAD) i Ujedinjeno Kraljevstvo (UK) (Mohamad, 2010.).

2.1.2. Diklofenak

Diklofenak je organski spoj poznat kao 2-[2-[(2,6-diklorofenil)amino]fenil]octena kiselina (IUPAC nomenklatura) ili octena kiselina, ((o-(2,6-dikloroanilin)fenil) [ChemIDPlus], molekularne formule: $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$. U neutralnom obliku topljivost diklofenaka u vodi iznosi 2,37 mg/L, dok je u kiselim otopinama (pH 1,1) topljivost diklofenaka niža od 1 mg/L. Diklofenak se može ponašati kao proton donor ili proton akceptor zbog čega ima karakter Lewisove kiseline-baze. Najviše se koristi kao natrijeva sol poznata kao 2-[(2,6-diklorofenil)amino]benzojeva kiselina mononatrijeve soli, natrij [o-(2,6-dikloroanilin)-fenil] acetat ili natrij (O-((2,6-diklorofenil)-amino)-fenil)-acetat (Mohamad, 2010.).



Slika 1 Kemijska struktura diklofenaka (Bradić, 2016.)

2.1.2.1. Primjena i dostupnost diklofenaka

Farmakološki, diklofenak se može klasificirati kao analgetik, antireumatik, ne-narkotik, inhibitor ciklooksigenaze ili ne-steroidni protuupalni lijek. Diklofenak se koristi za tretiranje reumatskih bolesti posebno kod starijih pacijenata te za ublažavanje drugih simptoma kao što su giht, akutne migrene, bubrežni i žučni kamenci, post-operativna, post-traumatska i menstrualna bol (Mohamad, 2010.). Diklofenak se prodaje pod brojnim trgovačkim imenima kao što su Voltaren, Zrovolex, Zipsor i Cataflam, od kojih je Voltaren najpoznatiji (Regan, 2016.). Na tržištu se nalazi u različitim oblicima uključujući oralni oblik (tablete i kapsule), rektalni oblik (supozitorije), injekcije (intravenske otopine), očni oblik doziranja (kapi za oči) i u velikoj mjeri u dermalnim oblicima doziranja (masti i gelovi). Gel se primjenjuje za ciljano ublažavanje boli i s njim se povezuju manje štetne nuspojave u odnosu na oralnu primjenu, te se gel preporučuje za dugoročnu upotrebu (Mohamad, 2010.). U većini država diklofenak je dostupan bez recepta, iznimka su Sjedinjene Američke Države i Ujedinjeno Kraljevstvo gdje je diklofenak lijek dostupan isključivo uz recept (Regan, 2016.). Činjenica da je diklofenak u najvećoj mjeri dostupan bez recepta otežava procjenu konzumacije koja bi pomogla u predviđanju njegova pojavljivanja u okolišu i utjecaja na ekosustav (Mohamad, 2010.).



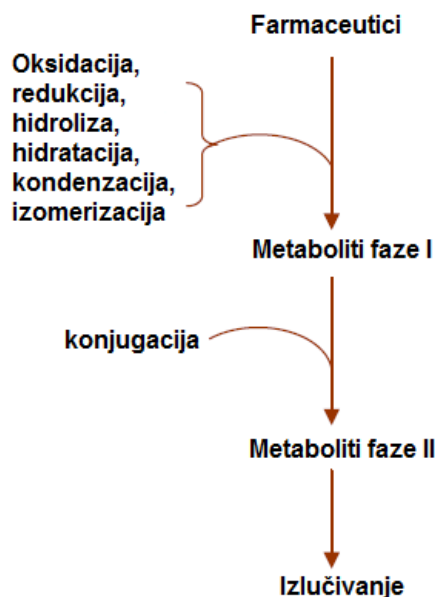
Slika 2 Voltaren (Farmacia Camilli, 2019.)

2.1.2.2. Mehanizam djelovanja diklofenaka

Glavni poznati mehanizam aktivnosti diklofenaka je inhibicija enzima ciklooksigenaze (COX) odgovornog za konverziju arahidonske kiseline u prostaglandin (Mohamad, 2010.). Diklofenak se veže za obje COX-1 i COX-2 izoforme, sprječava konverziju arahidonske kiseline u prostaglandin i time smanjuje upalu. Inhibicija COX-1 povećava vjerojatnost gastrointestinalnih problema dok inhibicija COX-2 rezultira ublažavanjem upala i bolesti. Zbog veće sklonosti vezanja za COX-2 od drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, diklofenak je najviše raširen lijek za upalne bolesti (Regan, 2016.).

2.1.2.3. Metabolizam diklofenaka

Nakon primjene lijekovi se podvrgavaju dvama glavnim metaboličkim putevima u tijelu prije izlučivanja iz organizma, bilo urinom, fecesom ili oboje. Metabolički putevi su poznati kao faza I i faza II. Hidroliza, oksidacija, hidratacija, redukcija te kondenzacijski i izomerizacijski procesi pripadaju fazi I metabolizma, dok faza II uključuje konjugaciju sa sulfatom ili glukuronskom kiselinom. Važnost ovih procesa za farmaceutike je u povećanoj hifrofilnosti i samim time lakšem izlučivanju iz organizma (Mohamad, 2010.).



Slika 3 Metabolizam diklofenaka (Mohamad, 2010.)

Tijekom faze I metabolizma diklofenaka predominantan proces je oksidacija koja rezultira s nekoliko pojedinačnih ili višestrukih metabolita. Ovi metaboliti su 4'-hidroksidiklofenak (16-30%), 4',5-dihidroksidiklofenak (15%), 5-hidroksidiklofenak (10%). Autooksidacijom 4'-hidroksidiklofenaka i 5-hidroksidiklofenaka mogu nastati visoko reaktivni hepatotoksični *p*-benzokinon imini. Diklofenak posjeduje i manje oksidativne metabolite, a to su: 3'-hidroksi- (1-2%) i 3'-hidroksi-4'-metoksi derivati diklofenaka. Hidroksilirani metaboliti posjeduju farmakološku aktivnost, ali je ona 10 do 50 puta slabija od farmakološke aktivnosti samog diklofenaka (Mohamad, 2010.). U uzorcima urina kao ljudski metaboliti diklofenaka identificirane su strukture 4'-hidroksidiklofenaka i 5-hidroksidiklofenaka. Međutim, dostupno je vrlo malo informacija o izlučivanju diklofenaka fecesom (Mohamad, 2010.).

2.1.2.4. Pojavnost diklofenaka u okolišu

Nakon izlučivanja iz organizma idealna sudbina ostataka lijekova trebala bi biti mineralizacija mikroorganizmima do ugljikovog dioksida i vode, međutim kod većine farmaceutika to nije slučaj i zbog toga ih nalazimo u vodenom okolišu. Diklofenak je otkriven u gotovo svim uzorcima kanalizacije, uzoraka pitke vode, površine i tla u različitim koncentracijama raspona od ng/L do µg/L. U Njemačkoj, Stumpf i sur. (1996.) bili su prvi autori u svijetu koji su otkrili

diklofenak u kanalizacijskim i riječnim vodama. Iza toga, Ternes (1998.) otkriva diklofenak u 49 uzoraka otpadnih voda iz postrojenja za obradu otpadnih voda i 22 uzorka iz rijeke u 90-postotnoj koncentraciji od 1,6 i 0,8 µg/L. Heberer i sur. (1998.) istraživanjem voda u Berlinu uputili su na diklofenak kao na drugi najzastupljeniji lijek (nakon klorfibrične kiseline) koji se pojavljuje u njihovim prikupljenim uzorcima. Također, Heberer i sur. (1998.) su po prvi puta otkrili diklofenak u podzemnim vodama postrojenja za pitku vodu u koncentraciji od 0,38 µg/L, a Sacher i sur. (2001.) u koncentraciji od 0,6 µg/L. Diklofenak je u tragovima u koncentraciji manjoj od 0,01 µg/L pronađen u Berlinu u uzorcima pitke vode (Heberer, 2002.b), a u mediteranskim regijama dokazana je njegova prisutnost u 6 od 7 bunara s pitkom vodom u koncentraciji od oko 2 ng/L (Rabiet i sur., 2006.). Nekoliko autora (Cleuvers, 2004.; Jux i sur., 2002.; Lin i sur., 2008.) je također otkrilo diklofenak u određenim koncentracijama u vodi za piće i površinskim vodama.

2.1.2.5. Ekotoksičnost diklofenaka

Mnogi znanstvenici provodili su istraživanja s ciljem procjene toksičnosti diklofenaka. Schwaiger i sur. (2004.) te Triebskorn i sur. (2004.) proučavali su subletalni toksični učinak diklofenaka na ribu, kalifornijsku pastrvu (*Oncorhynchus mykiss*) izloženu dozama u rasponu od 1 µg/L do 500 µg/L u periodu od 28 dana. Histopatološka ispitivanja izloženih riba pokazala su štetne učinke diklofenaka kao što su promjene na jetri, bubrezima i škrgama pri najnižem promatranom učinku koncentracije od 5 µg/L, čak i 1 µg/L. Hong i sur. (2007.) otkrili su da diklofenak posjeduje potencijal da uzrokuje staničnu toksičnost, genotoksičnost i estrogene učinke u koncentracijama od 1 µg/L kod medaka muških riba (*Oryzias latipes*). Toksičnost nije ograničena samo na diklofenak već i na njegove transformacijske produkte koji mogu biti toksičniji i od samog diklofenaka. Moore i sur. (1990.) dokazali su sposobnost diklofenaka da tvori $^1\text{O}_2$ (reaktivne vrste kisika) i vrste slobodnih radikala koji mogu kovalentno reagirati s lipidima, proteinima i/ili DNA što može dovesti do pretjeranog toksičnog učinka, posebno raka kože. Cleuvers (2003.) otkriva da je toksični učinak diklofenaka u kombinaciji s ibuprofenom mnogo jači nego toksični učinak svakog pojedinačnog spoja. Nadalje, zapaženo je i brzo opadanje populacije strvinara zbog hranjenja stokom tretiranom diklofenakom (Arun i Azeez, 2004.; Oaks i sur., 2004.; Green i sur., 2004., 2006.; Cuthbert i sur., 2006.; Taggart i sur., 2007. a,b). Osim navedenih, mnogi drugi autori (Schmitt-Jansen i sur., 2007.; Quintero i Miranda,

2000.; Onoue i sur., 2009.; Encinas i sur., 1998. Bort i sur., 1998.; Poon i sur., 2001.) su proveli istraživanje toksičnosti diklofenaka.

2.1.2.6. Metode uklanjanja diklofenaka iz vode

Konvencionalni postupci obrade pokazali su se relativno neučinkoviti pri uklanjanju diklofenaka iz izvora vode i postrojenja za obradu otpadnih voda. Primjenjen je velik broj metoda u svrhu uklanjanja ili reduciranja diklofenaka iz vode. Općenito, eliminacija diklofenaka naprednim oksidacijskim tehnikama kao što je ozonacija, heterogena fotokataliza, fenton i foto-fenton pokazale su se učinkovitima samo u ograničenim eksperimentalnim uvjetima. Membranskom filtracijom diklofenaka iz realnog uzorka otpadne vode postignuto je 3 do 97% eliminacije ovisno o sustavu (de Franco i sur., 2018.). Adsorpcija nudi nisku potrošnju energije, blage procesne uvjete, ne stvara nusproizvode te zbog toga može biti korištena u eliminaciji diklofenaka (de Andrade i sur., 2018.).

2.2. Metode određivanja farmaceutika u vodi

Farmaceutici se mogu odrediti pomoću UV-Vis spektrofotometra pri specifičnoj valnoj duljini. No, problem pri određivanju predstavljaju vrlo niske koncentracije samog farmaceutika te kompleksnost uzorka. Stoga, analizi prethodi priprema uzorka za što se najčešće primjenjuje ekstrakcija na čvrstoj fazi (eng. *solid phase extraction* - SPE) koja ima brojne prednosti u usporedbi s tradicionalnim metodama ekstrakcije (Mutavdžić-Pavlović i sur., 2007.). Preciznije metode određivanja farmaceutika od UV-Vis spektrofotometrije su tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (HPLC), plinska kromatografija (GC) vezane sa spektrometrijom masa (MS) (Periša i Babić, 2016.) te LC-MS/MS (Ivešić i sur., 2017.). Najveću primjenu imaju HPLC-MS metode dok primjenu GC ograničavaju fizikalno-kemijska svojstva farmaceutika (nehlapljivost, polarnost, nestabilnost pri višim temperaturama) (Kostopoulou i Nikolaou, 2008.; Vinas i sur. 1996.).

2.3. Postupci razgradnje i uklanjanja farmaceutika

2.3.1. Biološka razgradnja farmaceutika

Dvije važne skupine mikroorganizama o kojima ovisi biološka razgradnja su bakterije (razgradnja u podzemnim i površinskim vodama) i gljive (razgradnja u tlu). Postoje dva tipa biološke razgradnje, katabolička razgradnja i kometabolička. Farmaceutici se upotrebljavaju kao jedini izvor ugljika i energije kada je u pitanju katabolička razgradnja, dok se kometabolička razgradnja odvija uz supstrat prikladan za rast. Supstrati prikladni za rast su acetat, metanol, glukoza, a najpogodniji supstrat su svakako huminske kiseline koje su prisutne u prirodnim vodama i predstavljaju prirodni izvor ugljika. U slučaju visoke početne koncentracije farmaceutika odvija se katabolička razgradnja, dok se u slučaju niske koncentracije farmaceutika i u prisutnosti supstrata za rast odvija kometabolička razgradnja. Ovi procesi mogu dovesti do djelomične razgradnje farmaceutika, potpune mineralizacije do anorganskih soli i ugljikovog dioksida, a moguć je i nastanak stabilnijih produkata s toksičnim svojstvima i sposobnosti akumulacije u slučaju nepotpune biološke razgradnje (Periša i Babić, 2016.).

2.3.2. Hidroliza farmaceutika

Hidroliza je uz fotolizu važan abiotički proces razgradnje farmaceutika i kemijska reakcija kojoj farmaceutici mogu biti podvrgnuti. Međutim, postoji vrlo malo podataka o hidrolitičkoj stabilnosti/nestabilnosti farmaceutika (Alexy i Kümmerer, 2006.).

2.3.3. Fotolitička razgradnja farmaceutika

Fotolitička razgradnja je abiotički proces koji se odvija u površinskim vodama. Ukoliko nema dovoljno svjetlosti, fotolitička razgradnja ne može se odvijati. Uvjet fotolitičke razgradnje farmaceutika je preklapanje njegovog apsorpcijskog spektra sa spektrom Sunčeva zračenja (Kümmerer, 2009a.). Objavljeni maksimumi apsorpcije diklofenaka su 285, 286, 275, 273 nm u vodenim kiselinama i 275 nm u vodenim lužinama. Apсорpcijski pojas koji seže do 325 nm (dozvoljavajući potpuno preklapanje s emisijskim spektrom iznad 290 nm) odgovoran je za dobro poznat fenomen fotoosjetljivosti diklofenaka (Mohamad, 2010.). Učinkovitost fotolitičke razgradnje ovisi o kvantnom iskorištenju, apsorpcijskom spektru i strukturi farmaceutika. Huminske kiseline i nitratni ioni ubrzavaju fotolitičku razgradnju farmaceutika.

Fotolitička razgradnja može rezultirati toksičnijim i stabilnijim produktima od početne molekule farmaceutika (Periša i Babić, 2016.).

2.3.4. Adsorpcija farmaceutika

Proces adsorpcije ljudima je poznat još od Antike. Drevni Egipćani, Sumerani, Grci, Feničani i Rimljani koristili su adsorpcijske materijale kao što su glina, pijesak i drveni ugljen za destilaciju vode, razbistravanje masti i ulja, kao i za pročišćavanje vode u medicinske svrhe. Prva industrijska primjena adsorpcije bilježi se u XVIII. stoljeću. U XX. stoljeću započela je primjena adsorpcije za uklanjanje i kontrolu mirisa i okusa u vodi. Povećanjem prisutnosti za ljudsko zdravlje štetnih organskih komponenti u vodi, došlo je do povećanja interesa za procesom adsorpcije u obradi otpadne vode. Adsorpcija podrazumijeva prijenos i akumulaciju adsorptivnih molekula iz tekuće faze u međupovršinski sloj i može uključivati fizikalne i kemijske interakcije. Fizikalna adsorpcija potječe od međumolekularnih sila kao što su Van der Waalsove sile, dok kemisorpcija podrazumijeva kemijske interakcije s istodobnim prijelazom elektrona između adsorbensa i adsorbata. Faktori koji utječu na proces adsorpcije su: površina adsorbensa, početna koncentracija i priroda adsorbata, pH otopine, temperatura, priroda i količina adsorbensa te prisutnost tvari koje ometaju adsorpciju (Grassi i sur., 2012.). Zbog jednostavne primjene i procesa te zbog izostajanja nepoželjnih nusproizvoda u sustavu, adsorpcija se smatra obećavajućom metodom za uklanjanje farmaceutika iz vode i otpadnih voda u području kontrole onečišćenja i gospodarenja otpadom (de Andrade i sur., 2018.).

Pod pojmom sorpcija podrazumijevamo fizikalni ili kemijski proces adsorpcije i apsorpcije, dok je desorpcija suprotan proces sorpciji. Stoga, sorpcija i desorpcija predstavljaju procese koji imaju utjecaj pri raspodjeli farmaceutika između vodene i čvrste faze. Sorpcija na organsku tvar, ionska izmjena, tvorba kompleksa s ionima, hidrofobne interakcije te vodikove veze predstavljaju mehanizme sorpcije farmaceutika. Na sorpciju farmaceutika bilo na tlo ili sediment utječu okolišni uvjeti kao što su pH i temperatura, fizikalno-kemijska svojstva farmaceutika (K_d , K_{OC} , K_{OV} , K_k) i tip matice odnosno udio organske tvari i minerala. Rezultat sorpcije farmaceutika na čestice tla ili sedimenta je smanjenje njihove aktivnosti u okolišu. U slučaju slabije sposobnosti sorpcije farmaceutika olakšan je njihov put do podzemnih i površinskih voda (Periša i Babić, 2016.).

2.3.4.1. Adsorpcijska ravnoteža

Dinamička adsorpcijska ravnoteža se uspostavlja kada su stupanj adsorpcije i desorpcije ekvivalentni. Za zadanu temperaturu i tlak adsorpcijske izoterme povezuju količinu otopine adsorbirane u krutu fazu i njihovu ravnotežnu koncentraciju u tekućoj fazi. Adsorpcijske podatke možemo opisati Langmuirovom i Freundlichovom adsorpcijskom izotermom (de Andrade i sur., 2018.).

Langmuirova adsorpcijska izoterma

Langmuirova adsorpcijska izoterma vrijedi za jednoslojnu adsorpciju sadržavajući na površini konačan broj identičnih mjesta. Model pretpostavlja jednoličnu adsorpciju na površini bez transmigracija u ravnini površine (Larous, 2016.).

Eksponencijalni oblik Langmuirove adsorpcijske izoterme može se prikazati sljedećom jednačbom:

$$q_e = \frac{q_m \cdot K_L \cdot C_e}{1 + K_L \cdot C_e}$$

Gdje su q_m i K_L Langmuirovi parametri povezani s maksimalnim adsorpcijskim kapacitetom i slobodnom energijom adsorpcije (Larous, 2016.).

Linearni oblik Langmuirove adsorpcijske izoterme može se predstaviti sljedećom jednačbom:

$$\frac{q_e}{C_e} = \frac{1}{K_L q_m} + \frac{1}{q_m}$$

gdje je:

q_e - ravnotežni adsorpcijski kapacitet (mg/g)

q_m - maksimalni adsorpcijski kapacitet (mg/g)

C_e - ravnotežna koncentracija adsorbirane tvari (mg/L)

K_L - Langmuirova konstanta (L/mg)

Freundlichova adsorpcijska izoterma dana je kao:

$$q_e = K_f \cdot C_n^{1/n}$$

Gdje je K_f ((mg/g) (L/mg)^{1/n}) parametar koji se odnosi na adsorpcijski kapacitet, a $1/n$ na intenzitet adsorpcije. Vrijednost $n > 1$ predstavlja favoriziran uvjet adsorpcije (Larous, 2016.).

Linearni oblik Freundlichove adsorpcijske izoterme:

$$\ln q_e = \ln K_f + \frac{1}{n} \ln C_e$$

gdje je:

q_e - ravnotežni adsorpcijski kapacitet (mg/g)

C_e - ravnotežna koncentracija adsorbirane tvari (mg/L)

n - parametar koji se odnosi na jačinu adsorpcije

K_f - Freundlichova konstanta (mg/g)(mg/L)^{-1/n}

2.3.4.1. Adsorpcijska kinetika

Kinetička istraživanja procjenjuju brzinu adsorpcije koja može biti ograničena različitim otporima prijenosu mase ovisno o uvjetima temperature i tlaka te o prirodi adsorbensa i adsorbata. Adsorpcijska kinetika farmaceutika može se opisati pomoću modela pseudo-prvog reda i pseudo-drugog reda (de Andrade i sur., 2018.).

Fenomen adsorpcije pseudo-prvog reda je jednomolekularni proces temeljen na reverzibilnoj ravnotežnoj reakciji (Nujić, 2017.).

Jednadžba kinetike pseudo-prvog reda:

$$\ln(q_{m1} - q_t) = \ln q_{m1} - k_1 t$$

gdje je:

q_{m1} – ravnotežni adsorpcijski kapacitet (mg/g)

q_t – adsorpcijski kapacitet u vremenu t (mg/g)

t – vrijeme (min)

k_1 – konstanta brzine adsorpcije pseudo-prvog reda (min^{-1})

Model pseudo-drugog reda upućuje na pretpostavku da je temelj adsorpcije kemisorpcija drugog reda. Primjena jednadžbe pseudo- drugog reda bila je uspješna pri adsorpciji herbicida, Jednadžba kinetike pseudo-drugog reda: ulja i organskih tvari iz vodenih otopina, metala te bojila (Nujić, 2017.).

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_{m2}^2} + \frac{t}{q_{m2}}$$

gdje je:

q_{m2} - ravnotežni adsorpcijski kapacitet (mg/g)

q_t – adsorpcijski kapacitet u vremenu t (mg/g)

t – vrijeme (min)

k_2 – konstanta brzine modela pseudo-drugog reda (min^{-1})

2.4. Primjena različitih materijala za uklanjanje farmaceutika adsorpcijom

Aktivni ugljen ima izrazito veliku površinu, izvrstan kapacitet adsorpcije, visoku mikroporoznost i dokazanu učinkovitost u uklanjanju organskih kontaminanata u koncentracijama manjim od 1 mg/L. Mnoga istraživanja pokazuju visoku djelotvornost aktivnog ugljena, kao na primjer istraživanje koje su proveli Zhang i sur. (2016.) te postigli 99,6 postotni učinak uklanjanja za 28 antibiotika prisutnih u površinskoj vodi koristeći aktivni ugljen u prahu. Sotelo i sur. (2012.) su također radili s aktivnim ugljenom te postigli učinkovitost uklanjanja od 95 % za diklofenak i 98 % za kofein. Međutim, rasprostranjenost upotrebe aktivnog ugljena kao adsorbensa ograničena je njegovom visokom cijenom i troškovima regeneracije. Proučavan je niz jeftinijih nekonvencionalnih materijala koji bi bili učinkoviti pri uklanjanju kontaminanata s visokim stupnjem adsorpcije i visokom selektivnošću za različite koncentracije kontaminanata (de Andrade i sur., 2018.). Gline su jedan od proučavanih nekonvencionalnih jeftinih adsorbenasa za farmaceutike. Interes za primjenu gline kao

adsorbensa potječe od njihovog visoko specifičnog područja, sjajne kemijske i mehaničke stabilnosti te kapaciteta ionske izmjene i niske cijene. Prema učinkovitosti mogu postići višu učinkovitost pri uklanjanju farmaceutika od aktivnog ugljena, što je vidljivo iz istraživanja Gença i Dogana (2015.) koji su testirali aktivni ugljen, zeolit, kamen plavac i bentonit kao adsorbense za adsorpciju ciprofloksacina. Bentonit je pokazao najvišu učinkovitost uklanjanja od čak 91%. Čađ posjeduje visok afinitet i kapacitet adsorpcije prema organskim kontaminantima uključujući farmaceutike te može biti jeftinija alternativa skupljim adsorbensima poput aktivnog ugljena. Osim toga, tehnologije za proizvodnju čađi pružaju ekološke prednosti u vidu smanjene emisije ugljikovog dioksida i mogućnosti korištenja nusproizvoda kao sirovina (de Andrade i sur., 2018.). Kitozan ima molekularnu strukturu bogatu amino i hidroksilnim funkcionalnim grupama koje su sposobne adsorbirati različite molekule, od organskih do metalnih iona, kontaminanata obično nađenih u otpadnim vodama. Posjeduju visoku selektivnost prema zagađivačima, visoku reaktivnost, kemijsku stabilnost i iznimno kelacijsko djelovanje. Agro-industrijski otpad se može koristiti za proizvodnju aktivnog ugljena i čađi, ali postoji i nekoliko studija koje prikazuju primjenu agro-industrijskog otpada kao adsorbensa za onečišćivače uključujući i farmaceutike. Antunes i sur. (2012.) proučavali su potencijal ostataka nastalih pri proizvodnji vina za uklanjanje diklofenaka procesom adsorpcije. Također, Villaescusa i sur. (2011.) otpad nastao u proizvodnji vina koristili su za adsorpciju paracetamola. Zhang i sur. (2011.) predstavili su modificirani pepeo kao obećavajući adsorbens ciprofloksacina. Iako je njihov kapacitet uklanjanja obično manji od kapaciteta aktivnog ugljena, primjena u industrijskom mjerilu ekonomski je vrlo privlačna (de Andrade i sur., 2018.).

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Zadatak

Zadatak ovog rada bio je ispitati mogućnost uklanjanja diklofenaka s H_2SO_4 -funkcionaliziranim aktivnim ugljenom od ljuske oraha.

Postotak uklanjanja diklofenaka ispitan je u ovisnosti o sljedećim čimbenicima:

- početnoj masenoj koncentraciji diklofenaka
- masenoj koncentraciji aktivnog ugljena od ljuske oraha
- vremenu adsorpcije
- pH vrijednosti otopine diklofenaka
- temperaturi.

Ispitivanje je podrazumijevalo:

- određivanje parametara adsorpcijske ravnoteže pomoću Langmuirovog i Freundlichovog modela adsorpcijske izoterme
- određivanje parametara kinetike pomoću modela pseudo-prvog i pseudo-drugog reda.

3.2. Materijali i metode

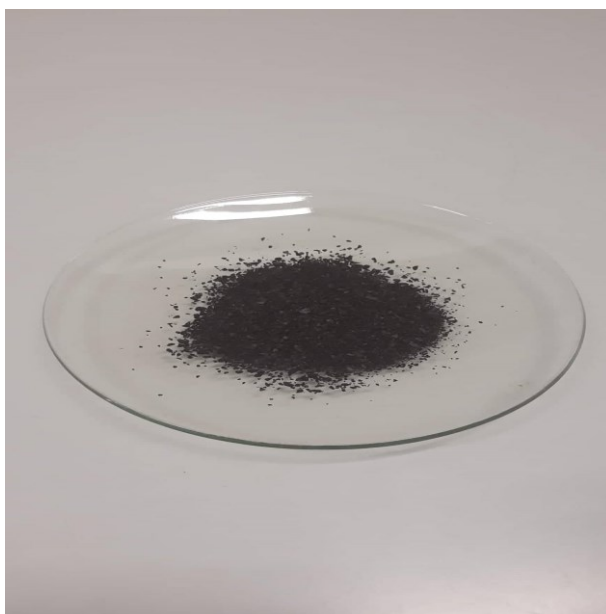
3.2.1. Adsorbens i adsorbat

Kao adsorbens korišten je aktivni ugljen ljuske oraha funkcionaliziran s H_2SO_4 . Ljuska oraha najprije je usitnjena na laboratorijskom mlinu te je u svrhu klasiranja propuštena kroz sita s otvorom očica od 0,212 do 2 mm (**Slika 4**). Uzorak je potom karboniziran te ohlađen na sobnu temperaturu. Aktivacija je provedena s 96% H_2SO_4 u omjeru 1:1. Nakon 24 sata provedeno je ispiranje s demineraliziranom vodom. Nakon ispiranja, adsorbens je sušen u sušioniku kroz 48 sati na 105 °C. Aktivni ugljen pripremljen opisanim postupkom prikazan je na **Slici 5**.

Pri izradi ovog rada korištena je diklofenak natrijeva sol ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NNaO}_2$, p.a., Sigma – Aldrich, Njemačka).



Slika 4 Uzorak samljevane i klasirane ljuske oraha



Slika 5 Uzorak pripremljenog adsorbensa

3.2.2. Instrumenti

Pri izradi diplomskog rada korišteni su sljedeći instrumenti:

- analitička vaga, AW 220 M, Shimadzu
- laboratorijski mlin IKA Labortechnik, Njemačka, pri čemu je korišteno sito otvora čestica 2 mm i 0,212 mm
- termostatska tresilica, SW22, Julabo
- laboratorijski pH metar Seven Easy, Mettler Toledo, Švicarska

- magnetska termostatska miješalica SLR, Schott
- spektrofotometar Specord 200, Analytic Jena, Njemačka.

3.2.3. Priprava modelnih otopina diklofenaka

Modelne otopine diklofenaka pripremljene su u koncentracijama od 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 i 100 mg/L s ciljem ispitivanja adsorpcijskih svojstava aktivnog ugljena ljuske oraha pri različitim masenim koncentracijama diklofenaka. Za sve ostale eksperimente korištena je masena koncentracija diklofenaka od 50 mg/L.

Nakon provedenog ispitivanja utjecaja mase adsorbensa na postotak uklanjanja diklofenaka iz vode, za sve daljnje eksperimente korištena je masa aktivnog ugljena od 0,1 g (4 g/L). Podešavanje pH vrijednosti praćeno je pomoću laboratorijskog pH metra Seven Easy (Mettler Toledo, Švicarska). pH metar je prije eksperimenata kalibriran s puferima 4,01 i 7,00 (Reagecon Diagnostics Ltd., Irska).

3.2.4. Šaržni adsorpcijski eksperimenti

U ovom istraživanju ispitan je utjecaj mase adsorbensa, vremena, temperature i pH vrijednosti na postotak uklanjanja diklofenaka iz vode adsorpcijom na aktivni ugljen od ljuske oraha.

Ispitivanje adsorpcijskih svojstava navedenog adsorbensa provedeno je na način da se u Erlenmeyerovu tikvicu od 100 mL dodalo 25 mL modelne otopine diklofenaka. Nakon toga, dodana je određena masa adsorbensa te je postupak proveden u termostatskoj tresilici sa 150 protresanja u minuti kroz određeno vrijeme i pri zadanoj temperaturi. Nakon provedene adsorpcije, uzorci su profiltrirani na grubom filter papiru te je određena koncentracija diklofenaka nakon adsorpcije. Pokusi su odrađeni u dvije paralele.

Postotak uklanjanja diklofenaka izračunat je pomoću sljedeće jednadžbe:

$$\% \text{ uklanjanja diklofenaka} = \frac{(\gamma_0 - \gamma_t)}{\gamma_0} \cdot 100$$

gdje je:

γ_0 – početna masena koncentracija otopine diklofenaka (mg/L)

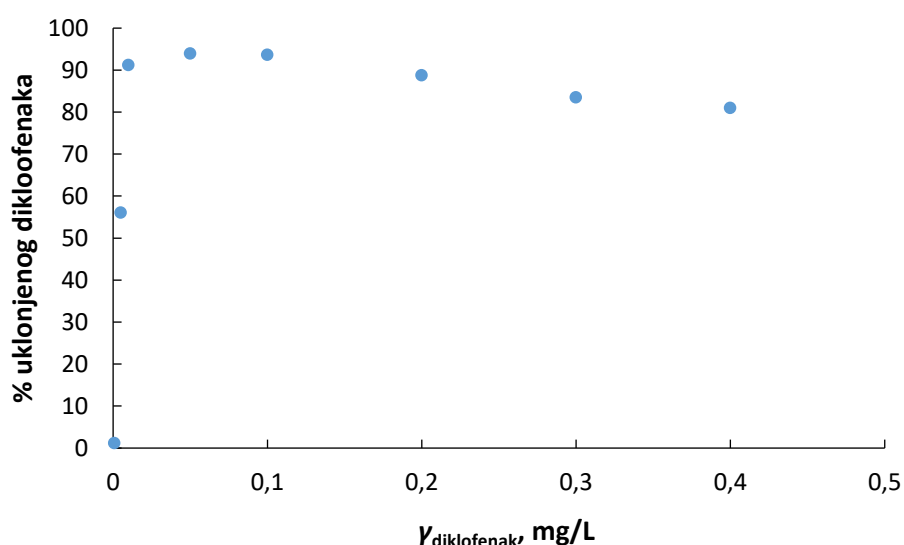
γ_t – koncentracija otopine diklofenaka nakon određenog vremena (mg/L)

Za ispitivanje utjecaja početne masene koncentracije diklofenaka, masene koncentracije adsorbensa, promjene pH i vremena adsorbensa provedeni su eksperimenti kao što je gore opisano, pri čemu su koncentracije diklofenaka iznosile 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 i 100 mg/L, masene koncentracije adsorbensa 0,04, 0,2, 2, 8, 12 i 16 mg/L, pH otopine diklofenaka 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 i 9 te vrijeme adsorpcije 1, 3, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 i 360 minuta.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1 Utjecaj mase adsorbensa na postotak uklanjanja diklofenaka iz modelnih otopina adsorpcijom na aktivni ugljen od ljuske oraha

Utjecaj mase adsorbensa ispitan je pri masenim koncentracijama od 0,04, 0,2, 2, 8, 12 i 16 mg/L pri 25 °C, dok su ostali eksperimentalni uvjeti bili: $\gamma_{\text{diklofenak}} = 50 \text{ mg/L}$, $V_{\text{otopine}} = 25 \text{ mL}$, $\text{pH} = 5,5$, $t = 120 \text{ min}$, $\text{rpm} = 150/\text{min}$. Dobiveni rezultati prikazani su na **Slici 6**.



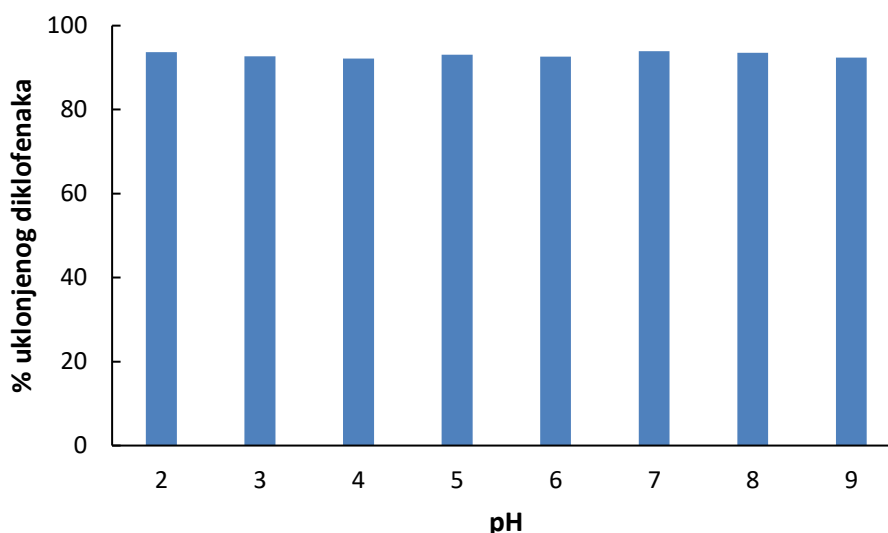
Slika 6 Uklanjanje diklofenaka iz vodenih otopina adsorpcijom na aktivni ugljen od ljuske oraha ($\gamma_{\text{diklofenak}} = 50 \text{ mg/L}$, $V_{\text{otopine}} = 50 \text{ mL}$, $\text{pH} = 5,5$, $t = 360 \text{ min}$, 150 rpm , $T = 25 \text{ °C}$)

Istraživanja su pokazala da se postotak uklanjanja farmaceutika povećava kao funkcija mase adsorbensa. Ovo povećanje se često povezuje sa velikom dostupnosti slobodnih mjesta pri višim dozama adsorbensa. Provedena istraživanja utvrdila su da adsorpcija farmaceutika rijetko dosegne vrijednost zasićenja te daljnje povećanje mase adsorbensa možda neće biti od mjerljivog značenja (Akhtar i sur., 2015.). Točno je da povećanje mase adsorbensa vodi boljem uklanjanju farmaceutika. Međutim, količina farmaceutika adsorbirana po jedinici mase bolje ukazuje na adsorpcijski kapacitet za neki specifični adsorbens. Prema dobivenim rezultatima prikazanim na **Slici 6** vidljivo je da povećanje mase adsorbensa ne znači i povećanje postotka uklanjanja diklofenaka. Mase adsorbensa od 0,05 g i 0,1 g pokazale su se najučinkovitijima pri uklanjanju diklofenaka u postotcima od 93,94 i 93,65% pri čemu je kapacitet adsorpcije

iznosio 24 odnosno 12 mg/g. Daljnjim povećanjem masene koncentracije adsorbensa, postotak uklanjanja diklofenaka se blago smanjuje. Navedeno su pokazali i Kim i sur. (2010.) koji su naveli da adsorpcija trimetoprima na aktivni ugljen doseže vrijednost zasićenja pri masi adsorbensa od 1,0 g/L i daljnje povećanje mase nije dovelo do povećanja adsorpcijskog kapaciteta. Suvišno korištenje adsorbensa može povećati cjelokupan trošak procesa, a posebno kada je riječ o sintetiziranim adsorbensima kao što su polimerne smole i aktivni ugljen. Preporuča se mjeriti optimalnu masu adsorbensa za danu koncentraciju farmaceutika. Masa adsorbensa predstavlja i jedan od bitnih faktora koji utječu na kapacitet adsorpcije, a razlog je površina adsorbensa dostupna za adsorpciju (Akhtar i sur., 2015.).

4.2. Utjecaj pH vrijednosti otopine na uklanjanje diklofenaka aktivnim ugljenom od ljuske oraha

Utjecaj pH vrijednosti modelne otopine na adsorpciju diklofenaka prikazan je na **Slici 7**. Početna koncentracija diklofenaka iznosila je 50 mg/L, masa adsorbensa 0,1 g, volumen uzorka 25 mL, a vrijeme trajanja adsorpcije 60 minuta uz 150 protresaja u minuti i pri temperaturi od 25 °C. Vrijednosti pH podešene su na 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 i 9. Dobiveni rezultati prikazani su kao omjer postotka uklanjanja diklofenaka i početne pH vrijednosti.



Slika 7 Utjecaj pH vrijednosti na uklanjanje diklofenaka adsorpcijom na aktivni ugljen od ljuske oraha ($\gamma_{\text{diklofenak}} = 50 \text{ mg/L}$, $m_{\text{adsorbensa}} = 0,1 \text{ g}$, $V_{\text{otopine}} = 25 \text{ mL}$, $t = 360 \text{ min}$, $T = 25 \text{ °C}$, $\text{rpm} = 150/\text{min}$)

Pri adsorpciji farmaceutika pH vrijednost otopine igra značajnu ulogu. Istraživanja su pokazala da je teško dobiti konstantan kapacitet adsorpcije preko cijelog raspona pH vrijednosti bez obzira na prirodu adsorbensa. Neophodno je odrediti optimalnu pH vrijednost za pojedini proces adsorpcije.

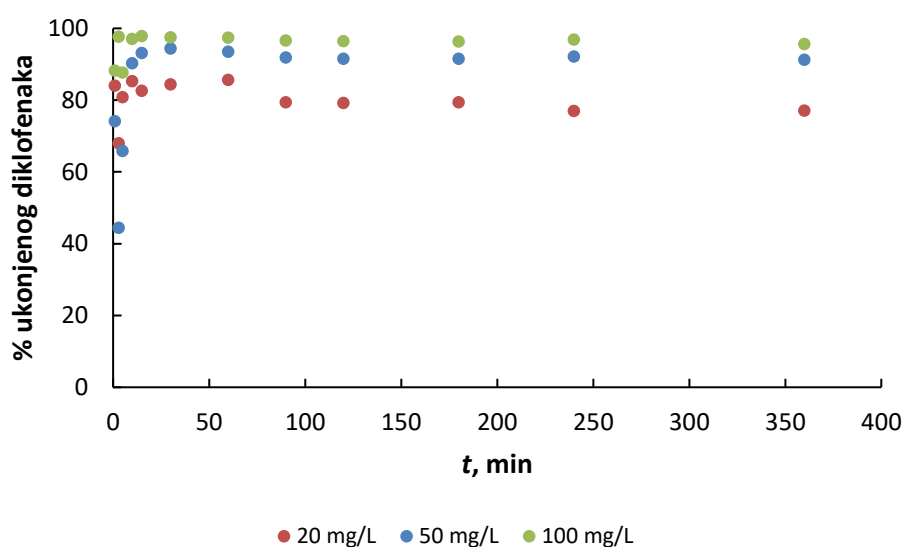
Prema rezultatima dobivenim u ovom istraživanju, vidljivim na **Slici 7**, može se zaključiti da promjena pH vrijednosti nije značajno utjecala na postotak uklanjanja diklofenaka. U rasponu pH vrijednosti od 2 do 9 nije bilo gotovo nikakvih razlika u učinkovitosti uklanjanja, koja je cijelo vrijeme varirala od 92 do 93 % te se može zaključiti da pri navedenim procesnim

uvjetima, promjena pH vrijednosti nije značajno utjecala na postotak uklanjanja diklofenaka iz modelnih otopina.

Interakcije između vode i farmaceutika ovise o pH vrijednosti što pokazuje i primjer penicilina V koji sadrži karboksilnu grupu vezanu na β -laktam prsten. Pri niskim pH vrijednostima karboksilna grupa (-COOH) postoji u protoniranoj formi, a pri visokim pH vrijednostima u deprotoniranoj formi. Protonirani oblik lako je ukloniti iz vode zbog njegove male topljivosti, što nije slučaj kada je u pitanju deprotonirani oblik. Dutta i sur. (1999.) otkrili su da se adsorpcija antibiotika Cephalexina i Cefadroxila na ne ionske polimere (XAD-4, XAD-16, XAD-2, XAD-7) smanjuje kao funkcija pH. Ovo pokazuje da bilo koja vrsta interakcija osim adsorbens/adsorbat interakcija smanjuje cjelokupnu adsorpciju. Prema tome, može se zaključiti da je neophodno uparivanje ionskih svojstava adsorbensa i farmaceutskog spoja. Neutralni farmaceutici lako se adsorbiraju na neionske adsorbense te u tom slučaju, površina i veličina pora mogu igrati ulogu pri određivanju kapaciteta adsorpcije. Učinkovitost interaktivnih sorpcija više ovisi o elektrostatskim silama. Nadalje, procjena optimalnog pH neophodna je za ionizirane farmaceutike i za nabijene površine koje sadrže interaktivne grupe (Akhtar i sur., 2015.).

4.3. Utjecaj vremena adsorpcije na postotak uklanjanja diklofenaka iz modelnih otopina adsorpcijom na aktivni ugljen od ljuske oraha

Ispitan je utjecaj vremena na adsorpciju diklofenaka iz modelnih otopina masene koncentracije 20, 50 i 100 mg/L u trajanju adsorpcije od 1 do 360 minuta. Na **Slici 8** su prikazani rezultati adsorpcije modelnih otopina diklofenaka različitih koncentracija na aktivni ugljen ljuske oraha pri sljedećim eksperimentalnim uvjetima: $\gamma_{\text{diklofenak}} = 20 \text{ mg/L}$, 50 mg/L i 100 mg/L , $V_{\text{otopine}} = 25 \text{ mL}$, $m_{\text{adsorbensa}} = 0,1 \text{ g}$, $\text{rpm} = 150/\text{min}$, $T=25^\circ\text{C}$.



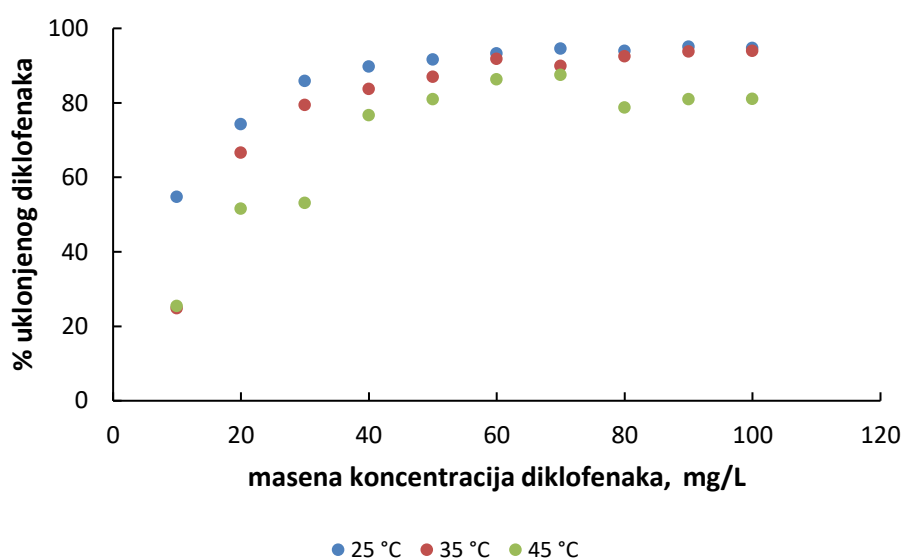
Slika 8 Uklanjanje diklofenaka iz modelnih otopina adsorpcijom na aktivni ugljen od ljuske oraha ($\gamma_{\text{diklofenak}} = 20 \text{ mg/L}$, 50 mg/L i 100 mg/L , $V_{\text{otopine}} = 25 \text{ mL}$, $m_{\text{adsorbensa}} = 0,1 \text{ g}$, $\text{rpm} = 150/\text{min}$, $T=25^\circ\text{C}$)

Kapacitet adsorpcije uvelike ovisi o početnoj koncentraciji farmaceutika. Početna koncentracija minimalizira otpornost prijenosu mase snabdjevanjem neophodnim pokretačkim silama. Općenito, početna koncentracija pojačava adsorpciju farmaceutika bez obzira na prirodu površine adsorbensa. Koncentracija povećava dostupnost pora za molekule adsorbata i povećava interakcije krutina-tekućina. Aksu i Tunc (2005.) provedenim istraživanjem zabilježili su povećanje kapaciteta adsorpcije aktivnog ugljena od 20,3 do 42,7

mg/g povećanjem koncentracije tetraciklina od 20 do 300 mg/L (Akhtar i sur., 2015.). Iz rezultata prikazanih na **Slici 8** vidljivo je da je postotak uklanjanja diklofenaka najveći pri početnoj koncentraciji od 100 mg/L te se smanjenjem početne koncentracije na 50 i 20 mg/L smanjuje i učinkovitost adsorpcije. Također, uočeno je i brzo uklanjanje diklofenaka iz modelnih otopina u prvih nekoliko minuta nakon čega se uklanjanje usporava do ravnotežnog stanja. Promjene koje se odvijaju na krivuljama blizu točke zasićenja mogu se objasniti nižim koncentracijskim gradijentom između molekula adsorbata na površini adsorbensa i u rasutom stanju (de Franco i sur., 2018.).

4.4. Utjecaj temperature na postotak uklanjanja diklofenaka iz modelnih otopina

Ispitan je utjecaj temperature na adsorpciju diklofenaka iz modelnih otopina na aktivni ugljen od ljuske oraha. Proces adsorpcije odvijao se na temperaturama od: 25, 35 i 45 °C u trajanju od 60 minuta. Ostali eksperimentalni uvjeti su: $\gamma_{\text{diklofenak}} = 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90$ i 100 mg/l , $V_{\text{otopine}} = 25 \text{ mL}$, $m_{\text{adsorbensa}} = 0,1 \text{ g}$, $\text{rpm} = 150/\text{min}$. Rezultati provedenog istraživanja prikazani su na **Slici 9**.



Slika 9 Utjecaj temperature na postotak uklanjanja diklofenaka iz modelnih otopina aktivnim ugljenom od ljuske oraha ($\gamma_{\text{diklofenak}} = 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90$ i 100 mg/l , $V_{\text{otopine}} = 25 \text{ mL}$, $m_{\text{adsorbensa}} = 0,1 \text{ g}$, $\text{rpm} = 150/\text{min}$, $T=25, 35, 45 \text{ °C}$)

Temperatura je također važan parametar za proces adsorpcije. Visoka temperatura povećava molekularnu aktivnost u graničnom sloju što može dovesti do povećanja stupnja difuzije molekula otopljenе tvari. Takav adsorpcijski proces je obično endoterman. Međutim, u literaturi se mogu naći podaci koji ukazuju da adsorpcija otopljenе tvari na specifične adsorbense može biti i egzotermne prirode (Akhtar, 2015.). U ovakvim slučajevima vjerojatno dolazi do smanjenja adsorpcijskog kapaciteta otopljenе tvari zbog slabih interaktivnih sila između površinski aktivnih grupa na površini adsorbensa i onih na vrstama otopljenih tvari.

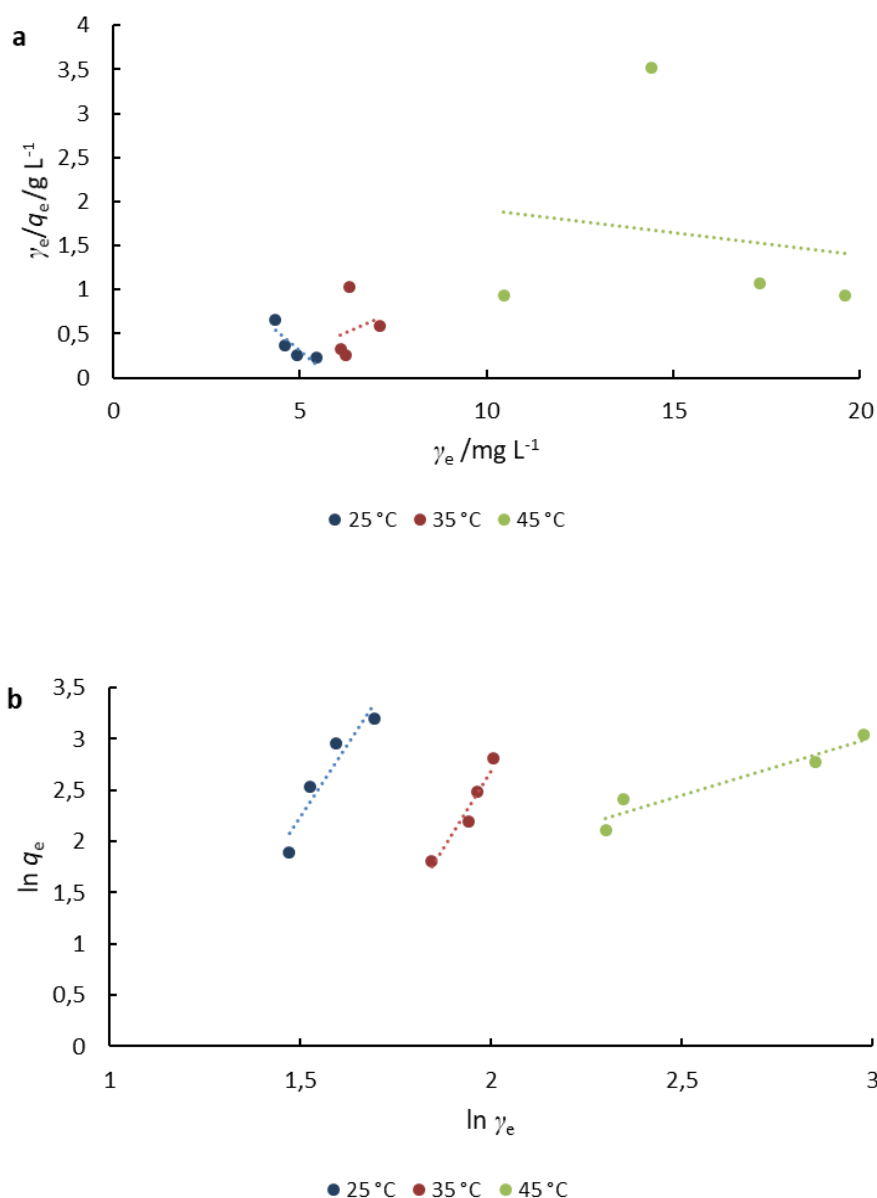
Ispitivanje utjecaja temperature na postotak uklanjanja diklofenaka na aktivni ugljen ljuske oraha provedeno je na 25, 35 te 45 °C. Kako je vidljivo na **slici 10**, najveći postotak uklanjanja bilježi se na temperaturi od 25 °C koja je ujedno bila i najniža temperatura na kojoj se provodilo ispitivanje. Povećanjem temperature procesa postotak uklanjanja se smanjuje, pa je na temperaturi od 35 °C uklonjeno najviše 93 %, a na temperaturi od 45 °C najbolja vrijednost uklanjanja iznosi 87 %. Turku i sur. (2007.) otkrili su da se adsorpcija TCH na negativno nabijeni silika adsorbens smanjuje kao funkcija temperature. Smanjenje adsorpcije kao funkcije temperature bilježe i Akcay i sur. (2009.) u slučaju adsorpcije antibiotika Flurbiprofena (Akhtar i sur., 2015.). Temperatura ima ulogu u modifikaciji molekulske aktivnosti na sučelju krutina-tekućina, prekidu interakcije između funkcionalnih grupa otopljene tvari i adsorbensa te modifikaciji prirode adsorbensa. Međutim, u literaturi je dostupno vrlo malo informacija o utjecaju temperature na modifikaciju strukturnih svojstava adsorbensa. Vjerojatno, temperatura nema značajan utjecaj na modifikaciju prirode adsorbensa i/ili njegovu poroznost. Međutim, temperatura ima umjeren utjecaj na interakcije između otopljene tvari i adsorbensa, što može biti pozitivno u slučaju endotermnih i negativno u slučaju egzotermnih interakcija. Temperatura ima utjecaj na adsorpciju u slučaju nabijenih adsorbenasa i ioniziranih molekula otopljene tvari. Temperaturne promjene možda neće utjecati na adsorpciju nepolarnih farmaceutskih spojeva na neutralne adsorbense (Akhtar i sur., 2015.).

4.5. Određivanje mehanizma adsorpcije diklofenaka na aktivni ugljen od ljuske oraha adsorpcijskim izotermama

Reakcije adsorpcije mogu se opisati različitim adsorpcijskim ravnotežnim modelima kao što su empirijski modeli. Ovi modeli su izoterme korištene za opisivanje ravnoteže adsorpcijsko – desorpcijskih reakcija zbog složenosti prirode sustava pri konstantnoj temperaturi (Bergendahl, 2013.). Kako bi opisali mehanizam adsorpcije diklofenaka na aktivni ugljen od ljuske oraha korištene su Langmuirove i Freundlichove adsorpcijske izoterme. Rezultati su prikazani grafički **Slikama 10 a i b** dok su kvantitativne vrijednosti izračunatih parametara prikazane u **Tablici 1**.

Tablica 1 Ravnotežni parametri Langmuirove i Freundlichove izoterme adsorpcije diklofenaka iz modelnih otopina na aktivni ugljen od ljuske oraha

Langmuirove konstante			
Temperatura (°C)	$q_m/(\text{mg/g})$	$K_L/(\text{L/mg})$	R^2
25	-2,7995	-0,1701	0,7147
35	5,5555	-0,2956	0,057
45	-19,4553	-0,0213	0,0254
Freundlichove konstante			
Temperatura (°C)	n	$K_F/(\text{mg/g})(\text{L/mg})^{-1/n}$	R^2
25	0,1779	0,0020	0,886
35	0,1642	$7,58 \cdot 10^{-5}$	0,9462
45	0,8754	0,6659	0,9198



Slika 10 Langmuirove (a) i Freundlichove (b) izoterme adsorpcije diklofenaka iz modelnih otopina na aktivni ugljen ljuske oraha

Langmuirova adsorpcijska izoterma opisuje adsorpciju u monomolekularnom sloju na vanjsku površinu adsorbensa, dok Freundlichova adsorpcijska izoterma opisuje i fizikalnu i kemijsku adsorpciju (Alidadi i sur., 2018.).

Kako je vidljivo u Tablici 1, niski koeficijenti korelacije i negativne vrijednosti za adsorpcijski kapacitet, govore kako Langmuirova adsorpcijska izoterma ne opisuje dobro podatke

dobivene u istraživanju te se može reći da navedeni model za ovo istraživanje nije primjenjiv. S druge strane, Freundlichova adsorpcijska izoterma dobro opisuje dobivene rezultate prikazane na Slici 10 b i u Tablici 1. Vidljivo je da je koeficijent korelacije R^2 između 0,89 i 0,95 za sve tri ispitane temperature što ukazuje na njihovu prikladnost za predviđanje eksperimentalnih podataka. Nadalje, vrijednosti n ukazuju da je adsorpcija linearna kada je $n=1$, $n<1$ ukazuje da je adsorpcija kemijski proces, dok $n>1$ ukazuje da je adsorpcija fizikalni proces (Pezoti i sur., 2016.). S obzirom da su n vrijednosti pri sve tri ispitane temperature manje od 1 ($n<1$), odnosno iznose 0,17, 0,16 i 0,88 za 25, 35 i 45 °C, može se zaključiti da je adsorpcija diklofenaka na aktivni ugljen od ljuske oraha kemijski proces i da se adsorpcija može opisati pomoću Freundlichove adsorpcijske izoterme. Slične rezultate dobili su i Chen i sur. (2015.) koji također navode da je Freundlichova adsorpcijska izoterma bolje opisala adsorpciju antibiotika na okside grafena. Isto potvrđuju i rezultati Alidadi i sur. (2018.), koji su ispitali adsorpciju tetraciklina na kemijski modificiranu piljevinu od očenašice (*Melia azedarach* L.)

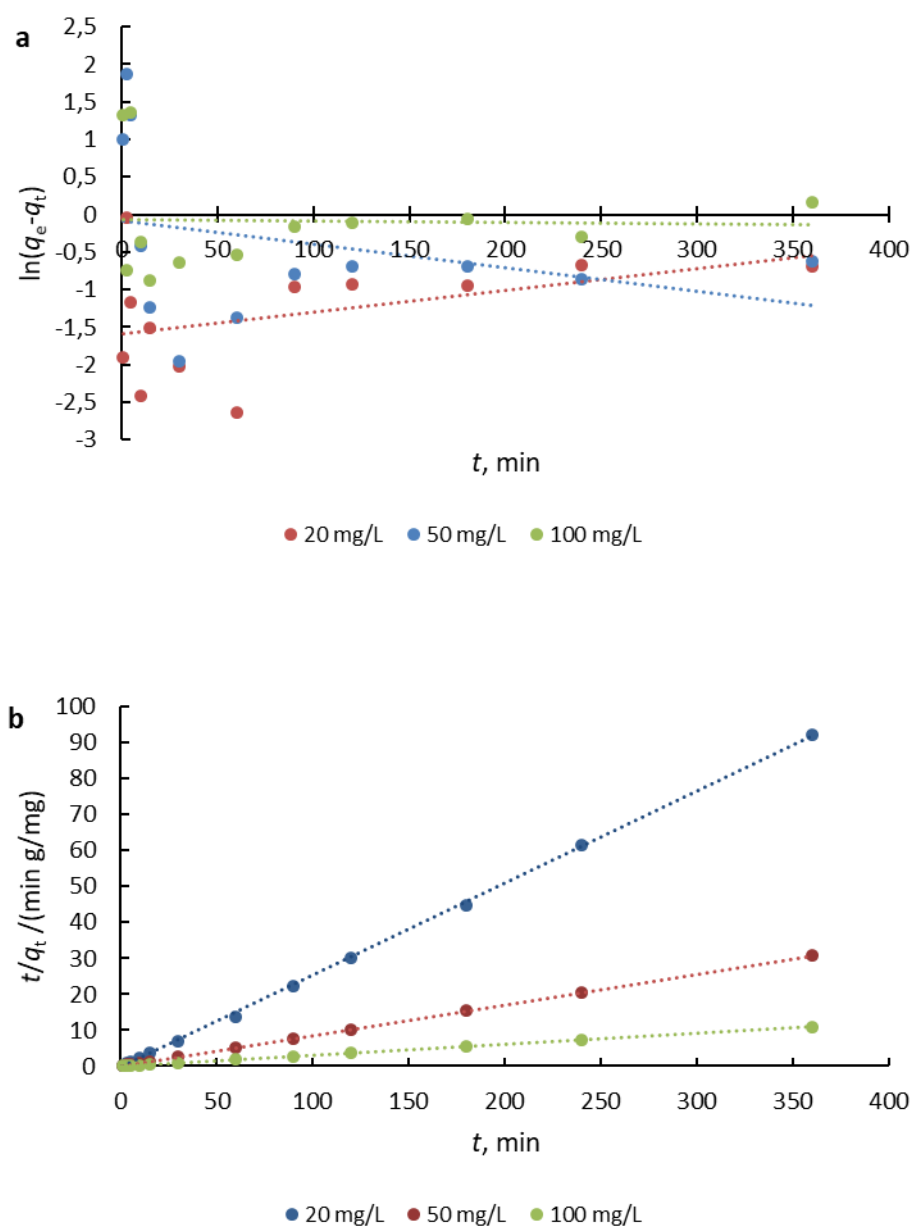
4.6. Određivanje mehanizma adsorpcije diklofenaka na aktivni ugljen od ljuske oraha kinetičkim modelima

U ovom radu, kako bi se odredio mehanizam adsorpcije diklofenaka na aktivni ugljen od ljuske oraha korištena su dva linearna kinetička modela: model pseudo-prvog reda i model pseudo-drugog reda. Izračunati kinetički parametri prikazani su u **Tablici 2**, a linearni grafički podaci **Slikama 11 a i b**.

Tablica 2 Kinetički parametri adsorpcije diklofenaka iz modelnih otopina na aktivni ugljen od ljuske oraha

Model pseudo-prvog reda				
Koncentracija diklofenaka, mg/L	$q_{exp}/(\text{mg/g})$	$q_{m1}/(\text{mg/g})$	$k_1/(\text{min}^{-1})$	R^2
20	3,898	0,2026	0,0029	0,1852
50	11,666	0,9252	0,0031	0,0953
100	32,823	0,9360	0,0002	0,0007
Model pseudo-drugog reda				
Koncentracija diklofenaka, mg/L	$q_{exp}/(\text{mg/g})$	$q_{m2}/(\text{mg/g})$	$k_2/(\text{g/mg min})$	R^2
20	3,898	3,897	0,1441	0,9996
50	11,666	11,723	0,2128	0,9999
100	32,823	32,895	0,0933	0,9999

Rezultati pokazuju da se radi o brznoj adsorpciji diklofenaka tijekom prvih nekoliko minuta, nakon čega se postiže ravnotežno stanje nakon 30 minuta za sve ispitane koncentracije. Iz Tablice 2, može se zaključiti da model pseudo-drugog reda dobro opisuje kinetičke eksperimentalne podatke s koeficijentom korelacije $R^2 = 0,999$, a izračunati kapaciteti adsorpcije približno su jednaki onima dobivenim eksperimentalno. Slične rezultate dobili su i Pezoti u sur. (2016.) adsorpcijom amoksicilina na s NaOH aktiviranim aktivnim ugljenom od sjemenki guave.



Slika 11 Kinetički modeli (a) pseudo-prvog reda i (b) pseudo-drugog reda adsorpcije diklofenaka iz modelnih otopina različitih koncentracija na aktivni ugljen od ljuske oraha

5. ZAKLJUČCI

Nakon provedenog istraživanja moguće je izvesti sljedeće zaključke:

- Pri uklanjanju diklofenaka iz modelnih otopina procesom adsorpcije aktivni ugljen od ljuske oraha koji je korišten kao adsorbens u navedenom procesu, pokazao se kao dobar materijal za uklanjanje diklofenaka te je ispitan utjecaj mase adsorbensa, utjecaj pH vrijednosti otopine diklofenaka, utjecaj vremena i temperature.
- Pri ispitivanju utjecaja mase adsorbensa najbolje uklanjanje diklofenaka iz modelnih otopina postignuto je primjenom 0,05 g (93,94 %) i 0,1 g (93,65 %) aktivnog ugljena ljuske oraha.
- Postignuti su visoki postotci uklanjanja diklofenaka za sve ispitane pH vrijednosti što ukazuje da pH nema značajnog utjecaja na proces adsorpcije.
- Pri ispitivanju utjecaja vremena na proces adsorpcije diklofenaka na aktivni ugljen ljuske oraha uočeni su visoki postotci uklanjanja u prvih nekoliko minuta za sve ispitane koncentracije diklofenaka, nakon čega se postiže ravnotežno stanje i svako daljnje povećanje vremena ne utječe značajno na veći postotak uklanjanja diklofenaka.
- Provedenim istraživanjem uočeno je da Langmuirova adsorpcijska izoterma ne opisuje dobro rezultate dobivene adsorpcijom diklofenaka. Međutim, Freundlichova adsorpcijska izoterma dobro opisuje dobivene rezultate.
- Kinetičke podatke adsorpcije dobro opisuje model pseudo-drugog reda.

6. LITERATURA

- Akhtar J, Amin NAS, Shahzad K: A review on removal of pharmaceuticals from water by adsorption. *Desalination and Water Treatment* 57.27: 1 – 19, 2015.
- Aksu Z, Tunç Ö: Application of biosorption for penicillin G removal: Comparison with activated carbon. *Process biochemistry* 40: 831–847, 2005.
- Akçay G, Kiling, Akçay M: The equilibrium and kinetics studies of flurbiprofen adsorption onto tetrabutylammonium montmorillonite (TBAM). *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 335: 189–193, 2009.
- Alexy R, Kümmerer K: Antibiotics for Human Use. U *Organic pollutants in the Water Cycle – Properties, Occurrence, Analysis and Environmental Relevance of Polar Compounds*, str. 65–86. WILEY-VCH, Weinheim, Njemačka, 2006.
- Alidadi H, Dolatabadi M, Davoudi M, Barjasteh-Askari F, Jamali-Behnam F, Hosseinzadeh A: Enhanced removal of tetracycline using modified sawdust: Optimization, isotherm, kinetics, and regeneration studies. *Process Safety and Environmental Protection* 117: 51-60, 2018.
- Antunes M, Esteves VI, Guégan R, Crespo JS, Fernandes AN, Giovanela M: Removal of diclofenac sodium from aqueous solution by Isabel grape bagasse. *Chemical engineering journal* 192: 114–121, 2012.
- Arun PR, Azeez PA: Vulture population decline, diclofenac and avian gout. *Current science* 87: 565-568, 2004.
- Bergendahl J: Removal of Ibuprofen from Drinking Water using Adsorption. *Završni rad*. Worcester Polytechnic Institute, Worcester, 2013.
- Bort R, Ponsoda X, Jover R, Gomez-Lechon J, Castell JV: Diclofenac toxicity to hepatocytes: A role for drug metabolism in cell toxicity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 288: 65-72, 1998.
- Bradić M: Uklanjanje diklofenaka iz vode pod simuliranim sunčevim zračenjem uz TiO₂ – SnS₂ nanokompozitni fotokatalizator. *Diplomski rad*. Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2016.

- Cleuvers M: Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology letters* 142: 185-194, 2003.
- Cleuvers M: Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicology and environmental safety* 59: 309-315, 2004.
- Cuthbert R, Green DR, Ranada S, Saravanan S, Pain D, Prakash V, Cunningham AA: Rapid population declines of Egyptian Vulture (*Neophron Percnopterus*) and Red-Headed Vulture (*Sarcogyps Calvus*) in India. *Animal Conservation* 9: 349-354, 2006.
- de Andrade JR, Oliveira MF, da Silva MG, Vieira MG: Adsorption of Pharmaceuticals from Water and Wastewater Using Nonconventional Low-Cost Materials: A Review. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 57: 3103 – 3127, 2018.
- de Franco MAE, de Carvalho CB, Bonetto MM, de Pelegrini Soares R, Féris LA: Diclofenac removal from water by adsorption using activated carbon in batch mode and fixed-bed column: isotherms, thermodynamic study and breakthrough curves modeling. *Journal of Cleaner Production* 181: 145-154, 2018.
- Dutta M, Dutta NN, Bhattacharya KG: Aqueous phase adsorption of certain beta-lactam antibiotics onto polymeric resins and activated carbon. *Separation and Purification Technology* 16: 213–224, 1999.
- Encinas S, Bosca F, Miranda MA: Phototoxicity associated with diclofenac: Aphotophysical, photochemical, and photobiological study on the drug and its photoproducts. *Chemical research in toxicology* 11: 946-952, 1998.
- Farmacia Camilli, 2019. <https://www.farmaciacamilli.net/offerte-del-mese/380-voltaren-emulgel> [27.06.2019.]
- Genç N, Dogan EC: Adsorption kinetics of the antibiotic ciprofloxacin on bentonite, activated carbon, zeolite, and pumice. *Desalination and Water Treatment* 53: 785–793, 2015.
- Grassi M, Kaykioglu G, Belgiorio V, Lofrano G: Removal of Emerging Contaminants from Water and Wastewater by Adsorption Process. *Emerging compounds removal from wastewater*: 15-37, 2012.
- Green RE, Newton I, Shultz I, Cunningham AA, Gilbert M, Pain DJ, Prakash V: Diclofenac poisoning as a cause of vulture population declines across the Indian subcontinent. *Journal of Applied ecology* 41: 793-800, 2004.

- Green RE, Taggart MA, Das D, Pain DJ, Kumar CS, Cunningham AA, Cuthbert R: Collapse of Asian vulture populations: Risk of mortality from residues of the veterinary drug diclofenac in carcasses of treated cattle. *Journal of Applied ecology* 43: 949-956, 2006.
- Heberer T, Schmidt-Baeumler K, Stan HJ: Occurrence and distribution of organic contaminants in the aquatic system in Berlin, Germany. Part 1: Drug residues and other polar contaminants in Berlin surface and groundwater. *Acta hydrochimica et hydrobiologica* 26: 272-278, 1998.
- Heberer T: Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water. *Journal of hydrology* 266: 175-189, 2002.
- Hong HN, Kim HN, Park KS, Lee SK, Gu MB: Analysis of the effects diclofenac has on Japanese medaka (*Oryzias latipes*) using real-time PCR. *Chemosphere* 67: 2115-2121, 2007.
- Ivešić M, Krivohvalek A, Žuntar I, Tolić S, Šikić S, Musić V, Pavlić I, Bursik A, Galić N: Monitoring of selected pharmaceuticals in surface water of Croatia. *Environmental Science and Pollution Research* 24: 23389-23400, 2017.
- Jux U, Baginski M, Arnold HG, Kroenke M, Seng PN: Detection of pharmaceutical contaminants of river, pond, and tap water from Cologne (Germany) and surroundings. *International journal of hygiene and environmental health* 205: 393-398, 2002.
- Kim SH, Shon HK, Ngo HH: Adsorption characteristics of antibiotics trimethoprim on powdered and granular activated carbon. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* 16: 344-349, 2010.
- Kostopoulou M, Nikolaou A: Analytical problems and the need for sample preparation in the determination of pharmaceuticals and their metabolites in aqueous environmental matrices. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 27: 1023-1035, 2008.
- Kummerer K: Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I. *Chemosphere* 75: 417-434, 2009a.
- Kummerer K: The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges. *Journal of environmental management* 90: 2354-2366, 2009b.

- Larous, Meniai AH: Adsorption of Diclofenac from aqueous solution using activated carbon prepared from olive stones. *International journal of hydrogen energy* 41.24: 10380-10390, 2016.
- Le-Minh N, Khan SJ, Drewes JE, Stuetz RM: Fate of antibiotics during municipal water recycling treatment processes. *Water research* 44: 4295–4323 , 2010.
- Lin AYC, Yu TH, Lin CF: Pharmaceutical contamination in residential, industrial, and agricultural waste streams: Risk to aqueous environments in Taiwan. *Chemosphere* 74: 131-141, 2008.
- Mohamad AAA: Environmental Chemical Analysis Related to Drug Industries. *Doktorska disertacija*. Fakultät für Lebenswissenschaften, Braunschweig, 2010.
- Moore DE, Roberts-Thomson S, Zhen D, Duke CC: Photochemical studies on the anti-inflammatory drug diclofenac. *Photochemistry and photobiology* 52: 685-690, 1990.
- Mutavdžić-Pavlović D, Babić S, Horvat AJM, Kaštelan- Macan M: Sample preparation in analysis of pharmaceuticals. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 26: 1062–1075, 2007.
- Mutavdžić-Pavlović D, Ćurković L, Blažek D, Župan J: The sorption of sulfamethazine on soil samples: Isotherms and error analysis. *Science of the total environment* 497: 543-552, 2014.
- Nujić M: Uklanjanje nitrata iz otpadnih voda modificiranim proizvodima prehrambene industrije. *Doktorska disertacija*. Prehrambeno-tehnološki fakultet, Osijek, 2017.
- Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, Watson RT, Meteyer CU, Rideout BA, Shivaprasad HL, Ahmed S, Chaudhry MJI, Arshad M, Mahmood S, Ali A, Khan AA: Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 427: 630-633, 2004.
- Onoue S, Seto Y, Oishi A, Yamada S: Novel methodology for predicting photogenotoxic risk of pharmaceutical substances based on reactive oxygen species (ROS) and DNA-binding assay. *Journal of pharmaceutical sciences* 98: 3647-3658, 2009.
- Periša M, Babić S: Farmaceutici u okolišu. *Časopis kemičara i kemijskih inženjera Hrvatske* 65: 471 – 482, 2016.
- Pezoti Cazetta AL, Bedin KC, Souza LS, Martins AC, Silva TL, Santos Júnior OO, Visentainer JV, Almeida, VC: NaOH-activated carbon of high surface area produced from guava seeds

- as a high-efficiency adsorbent for amoxicillin removal: Kinetic, isotherm and thermodynamic studies. *Chemical Engineering Journal* 288:778-788, 2016.
- Poon GK, Chen Q, Teffera Y, Ngui JS, Griffin PR, Braun MP, Doss GA, Freeden C, Stearns RA, Evans DC, Baillie TA, Tang W: Bioactivation of diclofenac via benzoquinone imine intermediates identification of urinary mercapturic acid derivatives in rats and humans. *Drug metabolism and disposition* 29: 1608-1613, 2001.
- Quintero B, Miranda MA: Mechanisms of photosensitization induced by drugs: A general survey. *Ars Pharmaceutica* 41: 27-46, 2000.
- Rabiet M, Togola A, Brissaud F, Seidel J, Budzinski H, Elbaz-Poulichet F: Consequences of treated water recycling as regards pharmaceuticals and drugs in surface and ground waters of a medium-sized Mediterranean catchment. *Environmental science & technology* 40: 5282-5288, 2006.
- Regan KAB: Analytical determination and biochemical effects of waterborn diclofenac exposure to the common bully. *Diplomski rad*. University of Canterbury, Canterbury, 2016.
- Sacher F, Lange FT, Brauch HJ, Blankenhorn I: Pharmaceuticals in groundwaters. Analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Wuerttemberg, Germany. *Journal of Chromatography A* 938: 199-210, 2001.
- Schmitt-Jansen M, Bartels P, Adler N, Altenburger R: Phytotoxicity assessment of diclofenac and its phototransformation products. *Analytical and bioanalytical* 387: 1389-1396, 2007.
- Schwaiger J, Ferling H, Mallowa U, Wintermayr H, Negele RD: Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquatic Toxicology* 68: 141-150, 2004.
- Sotelo JL, Rodríguez A, Álvarez S, García J: Removal of caffeine and diclofenac on activated carbon in fixed bed column. *Chemical Engineering Research and Design* 90: 967-974, 2012.
- Stumpf M, Ternes TA, Haberer K, Seel P, Baumann W: Determination of pharmaceuics in sewage plants and river water. *Vom Wasser* 86: 291-303, 1996.

- Suarez S, Carballa M, Omil F, Lema JM: How are pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) removed from urban wastewaters?. *Reviews in Environmental Science and Bio/Technology* 7: 125–138, 2008.
- Taggart MA, Cuthbert R, Das D, Sashikumar C, Pain DJ, Green RE, Feltrer Y, Shultz S, Cunningham AA, Meharg AA: Diclofenac disposition in Indian cow and goat with reference to Gyps vulture population declines. *Environmental Pollution* 147: 60-65, 2007.
- Taggart MA, Senacha KR, Green RE, Jhala YV, Raghavan B, Rahmani AR, Cuthbert R, Pain DJ, Meharg AA: Diclofenac residues in carcasses of domestic ungulates available to vultures in India. *Environment International* 33: 759-765, 2007.
- Ternes TA: Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water research* 32: 3245-3260, 1998.
- Triebkorn R, Casper H, Heyd A, Eikemper R, Koehler HR, Schweiger J: Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part II. Cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic toxicology* 68: 151-166, 2004.
- Turku I, Sainio T, Paatero E: Thermodynamics of tetracycline adsorption on silica. *Environmental Chemistry Letters* 5: 225–228, 2007.
- Villaescusa I, Fiol N, Poch J, Bianchi A, Bazzicalupi C: Mechanism of paracetamol removal by vegetable wastes: The contribution of π - π interactions, hydrogen bonding and hydrophobic effect. *Desalination* 270: 135–142, 2011.
- Vinas P, Erroz CL, Campillo N, Hernandez-Cordoba M: Determination of sulphonamides in foods by liquid chromatography with postcolumn fluorescence derivatization. *Journal of Chromatography* 726: 125–131, 1996.
- Zhang CL, Qiao GL, Zhao F, Wang Y: Thermodynamic and kinetic parameters of ciprofloxacin adsorption onto modified coal fly ash from aqueous solution. *Journal of Molecular Liquids* 163: 53–56, 2011.
- Zhang X, Guo W, Ngo HH, Wen H, Li N, Wu W: Performance evaluation of powdered activated carbon for removing 28 types of antibiotics from water. *Journal of environmental management* 172: 193–200, 2016.